Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Kommissarischer Leiter: Professor Dr. med. P. Polzien

ZUR WIRKUNG VON BUPRANOLOL AUF KARDIALE UND RESPIRATORISCHE FUNKTIONSPARAMETER UNTER EXPERIMENTELLER HYPOXIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Petra ter Meer
aus Bad Tölz

Würzburg, den 29. Juni 1982

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Kommissarischer Leiter: Professor Dr. med. P. Polzien

ZUR WIRKUNG VON BUPRANOLOL AUF KARDIALE UND RESPIRATORISCHE FUNKTIONSPARAMETER UNTER EXPERIMENTELLER HYPOXIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Petra ter Meer
aus Bad Tölz

Würzburg, den 29. Juni 1982

Referent: Priv.Doz. Dr. med. W. Chowanetz

Korreferent: Professor Dr. med. H. Franke

Dekan: Professor Dr. med. K.A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 21.7.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	2
	1. Wirkungen der Hypoxie auf Atmung und Herz-Kreislauf-System	2
	2. Wirkungen von Adrenozeptorenblockern auf Atmung und Herz-Kreislauf-System	3
III.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	6
	1. Auswahl der Probanden	6
	2. Untersuchungsmaterial	6
	3. Pharmakologie von Betadrenol 100^{R}	7
	4. Untersuchungsgang	8
	5. Statistische Auswertung	9
IV.	ERGEBNISSE	11
	1. Systolischer Blutdruck (RR_s)	12
	2. Diastolischer Blutdruck (RR_d)	12
	3. Pulsfrequenz (PF)	13
	4. Atemminutenvolumen (AMV)	14
	5. T-Welle im EKG	15
	6. pO_2	15
	7. pCO_2	15
	8. Basenüberschuß	16
	9. pH	16
V.	DISKUSSION	17
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	25
VII.	ABBILDUNGEN	27
VIII.	TABELLEN	34
	LITERATURVERZEICHNIS	I - VII

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0083

I. EINLEITUNG

Die Überträgerstoffe des sympathischen Nervensystems Adrenalin und Noradrenalin wirken an den Erfolgsorganen über bestimmte membranständige Makromoleküle, die Rezeptoren.
Sie wurden 1948 von dem amerikanischen Pharmakologen AHLQUIST in α- und ß-Rezeptoren eingeteilt (1).
Mit bestimmten Pharmaka, den Adrenozeptorenblockern, kann die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin an den Rezeptoren gehemmt werden.
MORAN und PERKINS entwickelten 1958 den ersten Betablocker, das Dichlorisoprenalin, und der erste klinisch verfügbare Betablocker war das von BLACK und STEPHENS 1962 entwickelte Pronethanol (4, 39).
Inzwischen gibt es weitere Betarezeptorenblocker, und die Substanzklasse hat durch ihre vielfache Anwendbarkeit große Bedeutung in der Arzneimitteltherapie erlangt.
Ihr Indikationsbereich erstreckt sich von der Therapie des Hochdrucks, der koronaren Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und der Anfallsprophylaxe der Angina pectoris über Hyperthyreose, Glaukom und Parkinsontremor bis hin zu hyperdynamen Herz-Kreislaufstörungen bei Angstzuständen.
Ihr Wirkungsmechamismus bei Migräne, Tremor und Schizophrenie ist bisher noch nicht vollkommen geklärt (35).

Bei Kranken mit respiratorischer Insuffizienz sind häufig kardiovaskuläre Phänomene zu beobachten, die für eine Aktivitätszunahme des sympathischen Nervensystems sprechen (16). Mehrere Autoren haben über die Auswirkungen künstlich erzeugter Hypoxämie, die dem Schweregrad nach einer Ateminsuffizienz entspricht, auf die Herzfrequenz und den arteriellen Blutdruck berichtet (16, 28).
Wir haben untersucht, welche kardialen und respiratorischen Reaktionen bei Gesunden durch experimentelle Hypoxie hervorgerufen werden, und ob diese durch den Betablocker Betadrenol^{R} zu beeinflussen sind.

II. LITERATURÜBERSICHT UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

1. Wirkungen der Hypoxie auf Atmung und Herz-Kreislauf-System

1926 fanden HEYMANS und Sohn O_2-empfindliche Rezeptoren in den Aortenkörperchen und in den Karotiskörperchen. Sie entdeckten, daß Blut mit niedrigem O_2-Gehalt und hohem CO_2-Gehalt im Bereich des linken Ventrikels und der Aorta zu einer Steigerung der Atmung führt (25).
DRIPPS und COMROE bewiesen 1947, daß diese O_2-Detektoren auf leichten oder mittleren O_2-Mangel in der Inspirationsluft nur wenig ansprechen, bei lebensbedrohlicher Hypoxie aber voll in Aktion treten (11).
Die Schwelle für eine Reizantwort beträgt pO_2 60 mmHg (13).
Die stärksten Reaktionen der Chemorezeptoren erhält man bei Asphyxie (gleichzeitig pO_2 stark erniedrigt und pCO_2 stark erhöht), Apnoe und Hypotonie (6).
Werden die Karotis- und Aortenkörperchen z.B. durch Minderperfusion gereizt, kommt es außer einer Atemsteigerung auch zu einer

- Konstriktion der Blutgefäße in den Extremitäten
- Hypertonie im großen Kreislauf
- Erhöhung des Tonus der Bronchiolen
- Erhöhung des Gefäßwiderstands in der Lunge
- Steigerung der Herzfrequenz (6).

KORNER et al. untersuchten 1966, welche Rolle die sympathischen Nerven und welche die Hormone des Nebennierenmarks bei der Reaktion des Kreislaufs auf arterielle Hypoxie spielen.
Das Kreislaufverhalten blieb durch Adrenalektomie unbeeinflußt, wurde aber durch pharmakologische Sympathektomie mit Guanethidin stark verändert.

Daraus schlossen sie, daß die sympathischen Nerven stärker an den Veränderungen der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens beteiligt sind (31).
Das stimmt mit den Ergebnissen von anderen Autoren überein, die bei O_2-Mangel weder erhöhte Adrenalin- noch Noradrenalinspiegel finden konnten (14, 19, 50, 53).
KELLER et al. und LOHMANN et al. fanden 1971 bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz eine Steigerung des Plasmakatecholaminspiegels um das zwei- bis dreifache des Normalwertes. Jedoch ist es ihrer Meinung nach die Hyperkapnie und nicht die Hypoxämie, die das sympathoadrenale System aktiviert (28, 33).

Auch die durch Schmerz, Erregung oder Angst verursachte Erhöhung des Sympathikotonus führt zu vermehrter Katecholaminausschüttung. Daraus resultiert

- erhöhte Bewußtseinshelligkeit
- psychische Anspannung
- Erhöhung der Herzfrequenz
- Vasokonstriktion der Haut
- Pupillenerweiterung (27).

Eine Steigerung des Adrenalin- und Noradrenalinspiegels im Blut bewirkt auch eine Steigerung der Atmung (52).
Deshalb ist anzunehmen, daß die durch körperliche Anstrengung oder psychische Erregung bedingte Atemsteigerung auch hormonell ausgelöst ist (29).

2. Wirkungen von Adrenozeptorenblockern auf Atmung und Herz-Kreislauf-System

Betablocker sind kompetitive Antagonisten der Betasympathomimetika an den Betarezeptoren (62).
Die erste Klassifizierung der adrenergen Rezeptoren nahm 1948 AHLQUIST vor. Demnach gibt es zwei verschiedene Arten von adrenergen Rezeptoren:

Der Alpha-Rezeptor ist verbunden mit den meisten erregenden Funktionen (Vasokonstriktion, Uterusstimulation, Kontraktion der glatten Muskulatur) und einer inhibitorischen Funktion (intestinale Relaxation).
Der Beta-Rezeptor ist verbunden mit den meisten inhibitorischen Funktionen (Vasodilatation, Entspannung der Uterus- und der Bronchialmuskulatur) und einer erregenden Funktion (myokardiale Stimulation) (1).
Von LANDS et al. wurde 1967 diese Klassifikation durch Unterscheidung von $Beta_1$- und $Beta_2$-spezifischen Rezeptoren modifiziert.
Als $Beta_1$-Rezeptor wurde der kardiale Betarezeptor charakterisiert sowie die Betarezeptoren des Magen-Darm-Trakts und des Fettgewebes, als $Beta_2$-Rezeptor die adrenerge Bindungsstelle der glatten Gefäß- und Bronchialmuskulatur (32).
In jüngerer Zeit wurden Betarezeptorenblocker entwickelt, die eine besonders hohe Affinität zu den Betarezeptoren des Herzens besitzen. Die unerwünschten Nebenwirkungen wie Bronchokonstriktion und Uterusstimulation, die sich aus Blockierung der $Beta_2$-Rezeptoren ergeben, wurden damit gemindert (9).

Bei Bupranolol, Propranolol oder Alprenolol fehlt jedoch diese Organselektivität (9, 17, 21, 62).
Betablocker besitzen in der Regel neben ihren spezifischen sympatholytischen Wirkungen auch schwache Eigenwirkungen:

a) sie können sympathomimetische Eigenwirkung haben, sogenannte "intrinsic activity"

b) sie können unspezifische Membraneffekte aufweisen.

Letztere Wirkung hemmt am Herzen nach Art des Chinidins oder der Lokalanästhetika den Erregungsablauf und beeinflußt das Myokard im Sinne von Kalziumantagonisten über eine elektromechanische Entkopplung unspezifisch negativ inotrop (21, 35, 42).
Dieser membranstabilisierende Effekt ist bei Bupranolol vorhanden, ist aber klinisch irrelevant (21, 35).
Eine "intrinsic activity" fehlt (9, 17, 21, 62).

Gemäß dem Vorkommen der jeweiligen Rezeptoren an den Organen sind nach Betablockade folgende Hemmwirkungen auf adrenerg ausgelöste Organwirkungen zu erwarten:

HERZ:	Hemmung der Inotropie (Kontraktilität)
	Hemmung der Dromotropie (Reizleitung)
	Hemmung der Chronotropie (Reizbildung)
BRONCHIEN:	Hemmung der Dilatation (→ Konstriktion)
STOFFWECHSEL:	Hemmung der Lipolyse
	Hemmung der Glykogenolyse
ARTERIEN:	Verengung (15, 28)
AUGEN:	Hemmung der Mydriasis (→ Miosis) (47)

McDONALD et al. zeigten, daß Betarezeptoren auf die glatte Muskulatur der Bronchien hemmende adrenerge Impulse übertragen (37).
Folglich erhöhen Betablocker den Atemwegswiderstand. Beim Asthmatiker können sie einen gefährlichen Bronchospasmus hervorrufen (35, 38).

PRICHARD et al. haben 1964 als erste bei Patienten, die sie wegen Angina pectoris mit Betarezeptorenblockern behandelten, die blutdrucksenkende Wirkung dieser Substanzen beobachtet (48). Diese Wirkung hat heute die größte klinische Bedeutung, aber ihr Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt (9, 21, 35).
Zur Diskussion stellten HENSCHLER sowie NIES et al. eine Abnahme des Herzminutenvolumens, verminderte Reninabgabe der Nieren und damit verminderte Bildung von Angiotensin und Aldosteron und möglicherweise einen zentralen Angriffspunkt in der Medulla oblongata (15, 41).
Die Hemmung der $Beta_1$-Rezeptoren am Herzen führt zur Senkung der Herzfrequenz, insbesondere ihres Anstiegs unter Belastungsbedingungen, da dann der Anteil des Sympathikotonus an der Frequenzsteigerung deutlich nachweisbar ist (42).
RIECKER und GROSS fanden 1978 außerdem eine Verminderung der Kontraktilität und des Herzzeitvolumens und auf diesem Wege auch eine therapeutisch erwünschte Senkung des kardialen O_2-Verbrauchs (21, 51).

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Auswahl der Probanden

Als freiwillige Versuchspersonen stellten sich 12 Männer und 8 Frauen zur Verfügung, deren Durchschnittsalter bei 24 Jahren lag. Mit einer Ausnahme handelte es sich um Medizinstudenten.

	n	x	± s
Gewicht	20	67,4	12,6
Größe	20	177,9	11,0
Alter	20	24,3	3,8

Tabelle 1: Mittelwerte von Alter, Größe und Gewicht der untersuchten Probanden.

Vor den eigentlichen Versuchen fand bei jedem Probanden an einem Vormittag eine laboratoriumsdiagnostische Voruntersuchung statt, um z.B. manifeste Stoffwechselstörungen auszuschließen.
Außerdem wurde ein EKG geschrieben und der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen, um Kontraindikationen gegen Betablocker auszuschließen.
Keiner der Probanden nahm Medikamente ein oder litt an einer manifesten Erkrankung.

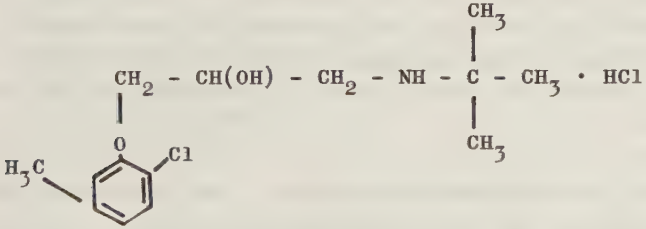
2. Untersuchungsmaterial

Die spirometrischen Messungen wurden im sogenannten offenen System (integriertes Pneumotachogramm) an einem Lungenfunktionsmeßplatz der Firma E. Jaeger, Würzburg, vorgenommen. Die Eichung erfolgte volumetrisch, die Meßsignal-Übernahme on-line zur weiteren rechnerischen Verarbeitung (Tischrechner P 652, Fa. Olivetti, Frankfurt/M.).

Gasgemisch: 11 % O_2, Rest N_2 in Gasflasche, trocken
EKG: Voruntersuchung (Einthoven, Nehb, Goldberger, Wilson) mittels 6-Kanal-Düsenschreiber (Fa. Siemens).
Laufende Kontrolle über Monitor und Einkanalschreiber der Fa. Siemens (Sirecust BSM-2), bipolare Ableitung II nach Einthoven
Papierlaufgeschwindigkeit 50 mm/s
Mikro-Blutgasanalyse: ABL2 Acid-Base Laboratory der Firma Radiometer, Kopenhagen
Finalgon^R-Salbe zur Hyperämisierung des Ohrläppchens
Blutdruckmessung nach Riva-Rocci

3. Pharmakologie von Betadrenol 100^R

Betadrenol ist eine schwache Base und deshalb nicht gut in Wasser löslich. Die sekundäre Aminogruppe der Seitenkette erlaubt die Bildung eines Salzes (Bupranolol-Hydrochlorid). Die Wasserlöslichkeit nimmt in ionisierter Form stark zu. Betadrenol ist im sauren und leicht alkalischen Milieu gut wasserlöslich (35).
Der Wirkstoff von Betadrenol 100^R ist Bupranolol-DL-1-tert-Butylamino-3-(2-chlor-5-methyl-phenoxy)-2-Propranolol-Hydrochlorid mit folgender Strukturformel:



(35)

Betadrenol wird aus dem Magen-Darm-Trakt verhältnismäßig rasch und vollständig aufgenommen. Es werden mehr als 90 % der verabreichten Dosis innerhalb ein- bis zwei Stunden resorbiert (15, 35).

Stark lipophile Pharmaka wie Bupranolol werden in der Leber metabolisiert (first pass effect). Deshalb ist der Anteil der oralen Dosis, der nach Passage der Leber den großen Kreislauf erreicht (Bioverfügbarkeit) mit 10 bis 30 % gering.
Niedrig lipophile Pharmaka werden dagegen über die Niere ausgeschieden (35).
Eine direkte Korrelation der Plasmakonzentration mit der oral verabreichten Dosis ist demnach nicht zu erwarten (41, 51).

4. Untersuchungsgang

Die eigentlichen Untersuchungen fanden für jeden Probanden an zwei Tagen statt, jeweils etwa 3 - 4 Stunden nach einem leichten Frühstück, und wurden im Liegen vorgenommen.
Das eine Mal erhielt die Versuchsperson bei Versuchsbeginn 100 mg Bupranolol, das andere Mal ein Placebo der Herstellerfirma.
Die Reihenfolge war randomisiert, der Proband wußte nicht, was er zuerst bekam (einfacher Blindversuch).

Der weitere Versuchsablauf war an beiden Tagen gleich.
Nach Einnahme der Tablette, nach Bedarf mit einem Schluck Wasser, folgten 40 Minuten Ruhephase. Anschließend daran atmete der Proband 50 Minuten über ein Mundstück am Spirometersystem.
Die ersten 20 Minuten wurden Raumluft zugeführt, dann wurde mit einem Dreiwegehahn umgeschaltet, und es folgten 20 Minuten Zuführung des Sauerstoffmangelgemischs.
Daran schloß sich noch eine 10-minütige Erholungsphase mit Atmung von Raumluft an.

Von Beginn der spirometrischen Registrierung bis zum Ende der Erholungsphase wurde in Abständen von 5 Minuten der

Blutdruck gemessen und ein Elektrokardiogramm und die Herzfrequenz registriert. Die Klebeelektroden blieben während des ganzen Versuchs angelegt.
Vom Spirometer wurden alle 30 Sekunden das gemittelte exspiratorische Atemminutenvolumen und andere in dieser Untersuchung nicht berücksichtigte Parameter und über das EKG die Pulsfrequenz registriert, sowie in Abständen von 5 Minuten deren Mittelwerte ausgedruckt. Etwa zwei Minuten vor Beginn und zwei Minuten vor Ende der Sauerstoffmangelatmung erfolgten Blutgasanalysen aus dem Ohrkapillarblut nach vorheriger Hyperämisierung mit Finalgon^{R}. Es wurden die Bestimmungen von pH, base excess, pO_2 und pCO_2 vorgenommen.

Simultan mit den Entnahmen des Ohrkapillarbluts erfolgten im Rahmen einer anderen Untersuchung zwei Blutentnahmen aus einer Armvene.

5. Statistische Auswertung

Es wurden folgende Variablen ausgewertet:

Geburtsjahr
Geschlecht
Gewicht
Größe
Placebo oder Verum zuerst
systolischer Blutdruck
diastolischer Blutdruck
Pulsfrequenz
Atemminutenvolumen
Höhe der T-Welle im EKG
Basenüberschuß
pH
pO_2
pCO_2

Davon waren normalverteilt:

Gewicht
Größe
Placebo oder Verum zuerst
systolischer Blutdruck
diastolischer Blutdruck
Pulsfrequenz
T-Welle im EKG (nicht bei Verumgabe)
Basenüberschuß (1. Wert nicht bei Verumgabe)
pH (1. Wert nicht bei Verumgabe)
pCO_2

Es wurden folgende Tests verwendet:

Bei Meßwiederholung:
t-Test bzw. Wilcoxon-Test bei Nichtnormalverteilung.
Bei Tests zwischen den Gruppen (Zweistichprobentests):
t-Test bzw. u-Test bei Nichtnormalverteilung.
Test auf Normalverteilung (anhand von Schiefe und Exzess).

Von sämtlichen Variablen wurden berechnet:

Mittelwert $\bar{x}$
empirische Streuung s_x

Gruppierungen wurden danach vorgenommen, ob mit Placebo oder Verum am ersten Versuchstag begonnen wurde.
Die Vergleiche Placebo-Verum und die Zeitpunkte wurden in verbundenen Tests vorgenommen.

Das testbezogene Signifikanzniveau wurde auf $p < 0{,}05$ festgesetzt. Alle Tests wurden zweiseitig getestet.

Die Datenverarbeitung erfolgte auf der Rechenanlage TR 440 im Rechenzentrum der Universität Würzburg. Dabei wurden die Programmsysteme PSYST 200 (Rausche) und MEDASP verwendet (23, 49).

IV. ERGEBNISSE

Bei der Beurteilung des Verhaltens von systolischem und diastolischem Blutdruck diente der Wert der Voruntersuchung als Bezugspunkt, bei den Werten von Pulsfrequenz, Atemminutenvolumen, T-Welle (EKG), base-excess, pO_2, pCO_2 und pH jeweils der erste gemessene Wert.
Die Abweichungen von diesen Bezugspunkten bis zum Zeitpunkt (ZP) 60' wurden auf ihre Signifikanz geprüft.
Weiterhin wurden die Abweichungen der Werte während der Hypoxie und während der Nachphase vom letzten Wert der Ruhephase (ZP 60') auf ihre Signifikanz geprüft.
Die Ergebnisse der Messungen nach Placebogabe wurden mit denen nach Verumgabe verglichen und auf ihre Signifikanz geprüft.
Zum letzten wurde noch untersucht, ob es einen Einfluß auf die Ergebnisse hatte, ob der Proband am ersten Versuchstag Placebo (Gruppe A) oder Verum (Gruppe B) erhielt.
Außer der Pulsfrequenz zeigte kein Parameter signifikante Unterschiede. Die Werte entsprechen jeweils dem arithmetischen Mittel aus der Summe der Ergebnisse aller 20 Probanden.

Abkürzungen:

n = Probandenzahl

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert

s_x = empirische Streuung

Signifikanz:

* = $p < 0{,}05$

** = $p < 0{,}01$

*** = $p < 0{,}005$

1. Systolischer Blutdruck (RR_s)

In den letzten 20 Minuten der Ruhephase (ZP 40' bis 60') blieb der RR_s in beiden Versuchsreihen nahezu konstant. Unter Bupranolol lagen die Werte um durchschnittlich 2 - 3 mm niedriger, der Unterschied zu Placebo war jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant (s. Tab. 2, S. 34 u. Abb. 1, S. 27).
Sämtliche Mittelwerte beider Meßreihen lagen signifikant über dem Ergebnis der Voruntersuchung von 124,3 mmHg.

Während der anschließenden Hypoxiephase (ZP 65' bis 80') nahm der RR_s in der Placeboreihe gegenüber dem letzten Ruhewert von im Mittel 133,8 mmHg um durchschnittlich 2,7 bis 5,2 mmHg zu, unter Bupranolol war im Mittel eher eine geringfügige Abnahme zu verzeichnen.
Die Unterschiede zwischen beiden Reihen waren zu allen Zeitpunkten signifikant.

In der Nachphase (ZP 85' bis 90') fiel der RR_s unter Placebo wieder in den Ausgangsbereich: zum ZP 85' betrug der Unterschied gegenüber Bupranolol noch 6,5 mmHg ($p < 0,05$) und war mit 4,7 mmHg zum ZP 90' nicht mehr signifikant.

2. Diastolischer Blutdruck (RR_d)

In den letzten 20 Minuten der Ruhephase stieg der RR_d in beiden Reihen unter Schwankungen leicht an (zum ZP 60' bei Placebo um 3,3 mmHg, bei Verum um 1,2 mmHg gegenüber dem Wert zum ZP 40') (s. Tab. 3, S. 35 u. Abb. 2, S. 28).
Unter Bupranolol lagen die Werte um durchschnittlich 2 - 3 mmHg höher, der Unterschied war jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant.
Alle Mittelwerte beider Reihen lagen signifikant über dem Ergebnis der Voruntersuchung von 82,8 mmHg.

Während der anschließenden Hypoxiephase nahm der RR_d in der Placeboreihe gegenüber dem letzten Ruhewert von 91,3 mmHg (Mittelwert) kontinuierlich im Mittel um bis zu 5 mmHg (ZP 80') ab ($p<0,01$).
Unter Verumgabe war ebenfalls eine Abnahme zu verzeichnen, ebenfalls um bis zu 5 mmHg (ZP 80'; $p<0,01$).
Die Mittelwerte der Verumreihe lagen alle um 2 - 3 mmHg höher, die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

In der Nachphase stieg der RR_d unter Placebo wieder bis in den Ausgangsbereich an, unter Verum stieg er auch an, blieb aber 1,7 mmHg unter dem Ausgangswert (ZP 60').
Zwischen beiden Reihen bestand nun kaum mehr ein Unterschied (0,2 mmHg zum ZP 90').

3. Pulsfrequenz (PF)

Die Pulsfrequenz blieb während der letzten 20 Minuten der Ruhephase in der Placeboreihe konstant.
In der Verumreihe fiel sie um durchschnittlich 2 - 3 S/min bis zum ZP 60' ab. Unter Bupranolol lagen die Werte um durchschnittlich 3 - 6 S/min niedriger als unter Placebo.
Zu den ZP 50', 55' und 60' war der Unterschied signifikant ($p<0,05$) (s. Tab. 4, S. 36 u. Abb. 3, S. 29).

Während der folgenden Hypoxiephase nahm die Pulsfrequenz in der Placeboreihe gegenüber dem letzten Ruhewert kontinuierlich bis zu 13,2 S/min zu ($p<0,005$).
Unter Bupranolol war ebenfalls eine signifikante Zunahme um bis zu 11,5 S/min zu verzeichnen.
Die Unterschiede zwischen den beiden Reihen waren zu allen ZP signifikant, zum ZP 80' war $p<0,01$.

In der Nachphase sank der Wert der Placeboreihe um 1,8 S/min (ZP 90') unter den Ausgangswert, der Wert der Bupranololreihe sank um 5 S/min unter den Ausgangswert.

Der Unterschied zwischen Placeboreihe und Verumreihe war auch hier signifikant: zum ZP 85': 9 mmHg ($p<0,05$)
zum ZP 90': 8,2 mmHg ($p<0,01$).

Die Verumwerte zum ZP 60' lagen bei Gruppe A, die Placebo zuerst erhielt, um durchschnittlich 12,8 S/min signifikant ($p<0,01$) niedriger als bei Gruppe B.

4. Atemminutenvolumen (AMV)

Bis zum Ende der Ruhephase nahm das AMV in beiden Versuchsreihen zu, unter Placebo von 9,9 l/min (ZP 45') auf 10,5 l/min (ZP 60'), unter Bupranolol von 8,8 l/min auf 9,6 l/min.
Die Werte der Verumreihe lagen um durchschnittlich 1 l/min niedriger, zu den ZP 45', 50' und 55' war $p<0,05$ (s. Tab. 5, S. 37 u. Abb. 4, S. 30).

Während der folgenden Hypoxiephase war das AMV in der Placeboreihe zum ZP 65' signifikant höher als der letzte Ruhewert ($p<0,01$), nahm zu den ZP 70' und 75' wieder etwas ab und zum Ende der Hypoxiephase wieder signifikant zu ($p<0,05$).
In der Verumreihe war nur der erste Wert der Hypoxiephase signifikant erhöht, dann sanken die Werte sogar unter den Ausgangswert und waren am Ende der Hypoxie etwa ebenso hoch.
Die Unterschiede zwischen den beiden Reihen waren zu allen ZP signifikant.

In der Nachphase fiel das AMV in beiden Versuchsreihen signifikant unter den Ausgangswert.

5. T-Welle im EKG

Die Höhe der T-Welle blieb in den letzten 20 Minuten der Ruhephase in beiden Versuchsreihen nahezu konstant. Unter Bupranolol lagen die Werte um 0,1 - 0,2 mm höher, der Unterschied zu Placebo war jedoch zu keinem ZP signifikant (s. Tab. 6, S. 38 u. Abb. 5, S. 31).

Während der anschließenden Hypoxiephase nahm die Höhe der T-Welle in beiden Reihen signifikant ($p < 0,005$) gegenüber dem letzten Ruhewert ab, unter Bupranolol allerdings 0,3 mm weniger.
Die Unterschiede zwischen beiden Reihen waren nicht signifikant.

In der Nachphase stieg die T-Welle in beiden Reihen wieder bis fast auf den Ausgangswert an, unter Bupranolol etwas eher als unter Placebo.

6. pO_2

Der pO_2 fiel bis zum Ende der Hypoxiephase um 45,9 mmHg ($p < 0,005$) bei Placebogabe, bei Verumgabe fiel er um 48,1 mmHg ($p < 0,005$). Die Werte des pO_2 nach Verumgabe lagen etwas niedriger, die Unterschiede waren aber nicht signifikant (s. Tab. 7, S. 39 u. Abb. 6, S. 32).

7. pCO_2

Nach Placebogabe fiel der pCO_2 unter Hypoxie um 3,1 mmHg ($p < 0,005$), nach Verumgabe um 2,4 mmHg ($p < 0,01$).
Die Unterschiede zwischen den beiden Reihen waren nicht signifikant (s. Tab. 8, S. 39 u. Abb. 7, S. 32).

8. Basenüberschuß

Unter Placebo war der Basenüberschuß am Ende der Hypoxiephase um 1,0 mmol/l höher als vorher ($p < 0,01$), unter Bupranolol um 1,3 mmol/l ($p < 0,05$).
Nach Verumgabe lagen die Werte etwas niedriger, die Unterschiede waren aber nicht signifikant (s. Tab. 9, S. 40 u. Abb. 8, S. 33).

9. pH

Der pH stieg unter Placebo bis zum Ende der Hypoxiephase von 7,42 auf 7,455 an, unter Bupranolol von 7,434 auf 7,444. Der Anstieg war in beiden Fällen signifikant. Zwischen beiden Reihen bestand kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 10, S. 40 u. Abb. 9, S. 33).

V. DISKUSSION

Auswahl der Probanden und Untersuchungsbedingungen

Um altersbedingte unterschiedliche Reaktionen des Organismus auf Hypoxie oder die Gabe von Betablockern zu verhindern, waren unsere 20 untersuchten Probanden etwa gleich alt ausgewählt worden.
Da die Messungen aus organisatorischen Gründen nicht in den Morgenstunden durchgeführt werden konnten, wurde einheitlich in der Mittagszeit gemessen, um eventuelle zirkardiane Schwankungen zu vermeiden. Außerdem wurde allen nur ein leichtes Frühstück gestattet.
Die Untersuchungen fanden nach einer 40-minütigen Adaptationsphase im Liegen statt. So konnten die Probanden sich an die Atmung über das Mundstück gewöhnen.
Optische und akustische Störungen wurden so weit wie möglich vermieden.
Die Probanden waren angehalten, 36 Stunden vor den Versuchen nicht mehr zu rauchen und keinen Alkohol zu trinken.

Es wurde ohne Wissen der Versuchspersonen von Luft auf O_2-Mangelatmung umgeschaltet. Es wurde aber von 15 der Probanden eine Erschwerung des Atmens registriert. Dadurch - ebenso wie durch die etwas schmerzhaften Blutentnahmen aus dem Ohrläppchen - wurden möglicherweise kardiale und respiratorische Parameter beeinflußt.
Das Gemisch von 11 % O_2 und 89 % N_2 war sicher genügend, um Reaktionen des Kreislaufs und der Atmung hervorzurufen.
Der pO_2 fiel innerhalb der 20 Minuten O_2-Mangelatmung unter Placebo von 86,8 auf 40,9 mmHg. Nach FERLINZ sprechen die Chemorezeptoren an, wenn der pO_2 unter 60 mmHg absinkt (13).
Das Wirkungsmaximum von Bupranolol beträgt 0,5 Stunden nach oraler Gabe. Nach den 40 Minuten Ruhephase unserer Probanden war also die volle Wirkung des Betablockers vorhanden (35).

Ergebnisse

Der systolische Blutdruck lag während der Ruhephase bei Gabe von Bupranolol mit 131 mmHg etwas niedriger als bei Gabe des Placebo mit 133,8 mmHg, jedoch war der Unterschied nicht signifikant.

Das entspricht den Ergebnissen von RIECKER et al. 1978, die feststellten, daß Betablocker den Blutdruck unter Ruhebedingungen nur in geringem Maße senken (51).
Während der Hypoxie nahm der systolische Blutdruck in der Placeboreihe um 5,2 mmHg zu. Ebenso fanden GEISLER et al. 1975 bei 26 Versuchspersonen mit 10 % O_2-Mangelatmung einen Anstieg des systolischen Blutdrucks. Die Bewertung ihrer Befunde sprach dafür, daß hypoxische Zustände zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems führen. Sie konnten jedoch nicht entscheiden, über welche Mechanismen im einzelnen diese adrenerge Stimulation stattfindet.
Sie hielten es für denkbar, daß die Reaktionen des Kreislaufs durch Erregung der Chemorezeptoren ausgelöst werden (16).
SYLVESTER et al. 1979 und DOWNING et al. 1963 beatmeten Hunde mit einem hypoxischen Gemisch, und auch bei ihnen stieg der arterielle Druck (10, 57).
Nach den Ergebnissen von DOWNING et al. entsteht dieser Druckanstieg nicht nur durch Erregung der peripheren Chemorezeptoren, sondern auch durch direkte hypoxische Stimulation des ZNS (10).

Unter Bupranolol war bei unseren Versuchen während der Hypoxiephase eine geringfügige Abnahme des systolischen Blutdrucks von 131 auf 127 mmHg zu verzeichnen.

Bei Hunden haben CHIONG et al. 1972 und KONTOS et al. 1969 Versuche mit Betablockern durchgeführt. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß der durch Hypoxie verursachte Anstieg

des systolischen Blutdrucks nach Gabe eines Betablockers ausblieb (5, 30).
KONTOS et al. schlossen daraus, daß während Hypoxie die Stimulation der Betarezeptoren des Herzens eine wichtige Rolle spielt, und daß diese Stimulation primär auf eine gesteigerte Aktivität der sympathischen Nerven des Herzens zurückzuführen ist (30).

Der diastolische Blutdruck lag unter Bupranolol zum Zeitpunkt 60' mit 93 mmHg um 2 mmHg höher als in der Placeboreihe mit 91,3 mmHg.
Er nahm während der Hypoxiephase in beiden Reihen um bis zu 5 mmHg ab, wobei die Werte der Verumreihe zum ZP 80' weiterhin mit 88 mmHg gegenüber 85,3 mmHg in der Placeboreihe um 2,7 mmHg höher lagen.

Bezüglich der Reaktion des diastolischen Blutdrucks auf Hypoxie gibt es kontroverse Ergebnisse.
GEISLER et al. 1975 maßen bei gesunden Versuchspersonen, die ein O_2-Mangelgemisch atmeten, eine Zunahme der Blutdruckamplitude, d.h. der systolische Blutdruck zeigte eine steigende, der diastolische Blutdruck eine fallende Tendenz. Das entspricht unserem Ergebnis (16).
Sie interpretierten ihr Ergebnis als Ausdruck einer gesteigerten Sympathikusaktivität.
Eine Steigerung des Sympathikotonus, gemessen an erhöhten Katecholaminspiegeln, ist nach STEGARU et al. 1979 die Ursache für den Anstieg des diastolischen Blutdrucks bei 12 Männern mit koronarer Herzerkrankung. Diese gesteigerte sympathische Aktivität wurde hier jedoch durch experimentellen psychischen Streß verursacht. Bei ihnen wurde der Anstieg des diastolischen Blutdrucks durch Bupranolol signifikant gemindert (55).
Zu ähnlichen Ergebnissen kamen CHIONG et al. 1972 bei 49 Hunden. Nach 15-minütiger O_2-Mangelatmung nahm der diastolische Blutdruck signifikant zu. Diese Zunahme wurde durch Gabe von Pronethanol verhindert (5).

Bei SILL et al. hatten 7 Versuchspersonen jedoch nach 15-minütiger Hypoxie einen unveränderten diastolischen Blutdruck (53).
Nach GROBECKER et al. 1977 sind die kardiovaskulären Wirkungen von Adrenalin gekennzeichnet durch eine überwiegend betasympathomimetische Wirkung, wobei es zu einer Senkung des peripheren Widerstands ($Beta_2$) und damit des diastolischen Blutdrucks kommt (20).

Bei unseren Ergebnissen könnte es sich somit um eine reine Adrenalinwirkung handeln.

Die Werte der Herzfrequenz lagen zum ZP 60' in der Verumreihe mit 65,9 mmHg um 5 mmHg niedriger als in der Placeboreihe mit 70,9 mmHg. Während der Hypoxiephase nahm die Herzfrequenz in beiden Reihen signifikant zu, jedoch waren die Werte unter Bupranolol zum ZP 80' mit 76 mmHg signifikant niedriger gegenüber 84,1 mmHg unter Placebo.
Bupranolol konnte also den relativen Anstieg der Herzfrequenz nicht verhindern, es setzte die Werte nur im ganzen niedriger.

Die Wirkungen der Hypoxie auf die Herzfrequenz sind in der Literatur unterschiedlich angegeben.
Alle Autoren fanden wie wir eine Steigerung der Herzfrequenz unter Hypoxie bei Spontanatmung (11, 16, 19, 30, 50, 53, 60, 45). Bei kontrollierter Atmung tritt aber vorwiegend Bradykardie auf (7, 22, 29, 54), was nach KOEPCHEN Ausdruck einer Erregung des Herzvaguszentrums durch die Chemorezeptoren ist (29).
Wenn der Mensch spontan atmet, nimmt die Herzfrequenz linear zur Abnahme der arteriellen O_2-Sättigung zu (2, 7, 22, 53, 54). Diese und andere respiratorische Änderungen dienen dazu, die O_2-Versorgung des Gewebes zu verbessern und den Gewebs-pO_2 normal zu halten.

Nach Meinung von DALY et al. und DOWNING et al. trägt die durch Chemorezeptorenerregung bedingte Hyperventilation auch zur Herzfrequenzsteigerung bei (7, 10).
Die Mechanismen sind einmal der Lungeninflationsreflex und zum zweiten die Reduktion des arteriellen pCO_2.
1969 kam aber JENNET zu dem Ergebnis, daß die Tachykardie bei Hypoxie weitgehend unabhängig von Änderungen der Ventilation ist (26). Zu dem gleichen Ergebnis kamen 1972 BHATTACHARYA et al. und 1979 SYLVESTER et al. (3, 57).
Die Ergebnisse von RICHARDSON et al. 1972 zeigen, daß die Kreislaufreaktionen auf Hyperventilation hauptsächlich durch die hypokapnische Alkalose entstehen, und daß der Lungeninflationsreflex nicht allein genügt, um die Herzfrequenz und das Herzminutenvolumen zu steigern (50).
DOWNING et al. entdeckten 1963 am Hund, daß die zunehmende sympathische Aktivität bei Hypoxie auch durch direkte Stimulation des ZNS durch Spülung mit hypoxischem Blut entsteht. Damit erklärten sie die Tachykardie, die bei Hypoxie auftritt (10).

Die relative Herzfrequenzsteigerung durch die Hypoxie wurde bei unseren Versuchspersonen durch Bupranolol nicht verhindert.

Bei anderen Hypoxieversuchen mit Menschen (50, 60) und bei Versuchen mit Hunden (5, 30, 8) wurde jedoch der Herzfrequenzanstieg durch Betablocker verhindert.
RICHARDSON et al. fanden 1967 heraus, daß dieser Effekt nicht an einer Änderung der Menge der zirkulierenden Katecholamine liegt. Sie schoben die Herzfrequenzänderungen auf die Stimulation bzw. Hemmung der sympathischen Nerven des Herzens (50).
Dagegen hielten STEGARU et al. 1979, die die Wirkung von Streß auf die Herzfrequenz untersuchten, eine Änderung der Katecholaminmenge für die Ursache des Herzfrequenzanstiegs und dessen Hemmung durch Bupranolol (55).

KONTOS et al. sahen 1969 einen Zusammenhang zwischen den Herzfrequenzänderungen und der Stimulation bzw. Hemmung der Betarezeptoren des Herzens (30).
Einige Autoren fanden erhöhte Katecholaminspiegel bei Hypoxie (28, 33, 36, 57).
KELLER et al. und LOHMANN et al. untersuchten jedoch Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz und führten die erhöhten Katecholaminspiegel auf die Hyperkapnie zurück (28, 33).
Andere Autoren fanden bei Hypoxie keine erhöhten Katecholaminspiegel (14, 19, 50, 53).
Nach GROBECKER et al. kann die Konzentration der Katecholamine im Plasma von Menschen und Versuchstieren als Index der Sympathikusaktivität angesehen werden (20).

Man kann also anhand der zur Verfügung stehenden Literatur nicht darauf schließen, welchen relativen Anteil die sympathische Innervation und welchen die zirkulierenden Katecholamine bei der Stimulation der Betarezeptoren haben.
Man erkennt jedoch, daß das Betarezeptorensystem von großer Wichtigkeit bei den Regulationsmechanismen zum Ausgleich der akuten Hypoxie ist.
Hypoxie stellt sicher auch einen gewissen Streß für den Organismus dar. Das Gefühl, schlecht Luft zu bekommen, hat sicher bei den meisten Probanden die Herzfrequenz und den Blutdruck beeinflußt.
ELIASCH et al. untersuchten die Auswirkungen des Streß eines simulierten Fluges auf Herz-Kreislauf-Parameter bei 15 Piloten. Der resultierende Herzfrequenzanstieg konnte durch Propranolol vermindert, der Blutdruckanstieg sogar verhindert werden (12).
Diese Arbeit sowie die von MOSER et al., die ähnliche Ergebnisse an 60 gesunden Studenten mit Neigung zur Prüfungsangst hatten (40), zeigen, daß Betarezeptorenaktivität bei der Reaktion des Kreislaufs auf emotionalen Streß stark beteiligt ist.

Die Anwendung von Betablockern zur Behandlung von Patienten mit Angstzuständen und psychischen Störungen anderer Art ist heute weit verbreitet, und doch steht noch nicht fest, ob ihre therapeutische Wirkung ausschließlich auf der Hemmung peripherer Betarezeptoren beruht, oder ob diese Medikamente darüber hinaus auch anxiolytische Eigenschaften aufgrund eines zentralen Angriffspunktes besitzen (58).

Das Atemminutenvolumen nahm während der Hypoxiephase nach Placebogabe signifikant von 10,5 auf 11,2 l/min zu.
In der Verumreihe sanken die Werte von 9,6 auf 8,7 l/min unter den Ausgangswert und waren so signifikant niedriger als in der Placeboreihe.

HEISTADT et al. untersuchten den Einfluß der Katecholamine auf die Atmung. Auch sie erreichten durch O_2-Mangelatmung (10 % O_2 und 90 % N_2) eine Steigerung der Atmung.
Eine Atemsteigerung erreichten sie jedoch auch durch die Gabe von Noradrenalin und Isoproterenol.
Nach Gabe von Propranolol wurde die Reaktion der Atmung auf Gabe der Katecholamine vermindert, jedoch nicht die Reaktion der Atmung auf Hypoxie.
Sie schlossen daraus, daß Katecholamine die Chemorezeptoren aktivieren, und daß diese Aktivierung einen betaadrenergen Mechanismus einschließt, nicht jedoch die Aktivierung der Chemorezeptoren durch Hypoxie (24).
STONE et al. fanden dagegen, daß die respiratorischen Veränderungen nach Gabe von Noradrenalin durch Propranolol nicht beeinflußt wurden (56).
Andere Untersucher konnten auch keinen Effekt von Propranolol auf die ventilatorische Reaktion auf Hypoxie zeigen (43, 44).
Es stellt sich die Frage, inwieweit die Ventilation nicht nur durch den O_2-Abfall, sondern auch durch den CO_2-Abfall aufgrund von Hyperventilation verändert wird.

Jede Erhöhung des arteriellen pCO_2 wirkt als Atemantrieb und führt beim Lungengesunden zu einer Erhöhung des Atemminutenvolumens.
60 % der Wirkung sind spezifischer CO_2-Effekt, 40 % werden durch die mit dem Anstieg des pCO_2 verbundene Verschiebung des Blut-pH hervorgerufen und sind durch jede beliebige Säure auslösbar (34).
Wenn bei einer hypoxisch bedingten Ventilationssteigerung der CO_2-Druck absinkt, wird dadurch der CO_2-Atemantrieb geringer. Der atemsteigernde Effekt des O_2-Mangels wird dadurch zum Teil kompensiert (29).
Wir haben dies zu verhindern versucht, indem wir durch eine leichte CO_2-Rückatmung (Verlängerung des Atemansatzrohrs bzw. apparativen Totraums um 50 ml) annähernd isokapnische Bedingungen schaffen wollten.
Es fiel aber trotzdem bei unseren Probanden der pCO_2 während der Hypoxiephase um 3,1 mmHg bei Placebogabe, und um 2,4 mmHg bei Verumgabe, und so stieg in geringem Maße auch der pH an.

Die Höhe der T-Welle im EKG nahm während der Hypoxiephase der Placeboreihe von 2 auf 1,1 mm und der Verumreihe von 2 auf 1,4 mm signifikant gegenüber dem Ruhewert ab.
Unter Bupranolol war die Abnahme um 0,3 mm geringer.
In der Nachphase stieg die T-Welle wieder bis fast auf den Ausgangswert an.

Die Abnahme der T-Welle könnte ein Ausdruck der durch die Hypoxie bedingten Erregungsrückbildungsstörung sein.
Denn jeder stärkere O_2-Mangel, der nicht innerhalb von Sekundenfrist kompensiert wird, führt zu einer Störung der Herzmuskelfunktion, die im EKG in einer Veränderung des Kurvenverlaufs in der Phase der Vollerregung (ST-Senkung bzw. T-Abflachung) wiedergegeben wird (18).
Wahrscheinlicher ist jedoch eine Abflachung der T-Welle als Folge der Sympathikuserregung:
Eine vagotone Stoffwechsellage führt zu hohen, spitzen T-Wellen, Sympathikotonie zu flachen T-Wellen (63, 64).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An 20 gesunden Versuchspersonen wurden unter standardisierten Bedingungen Untersuchungen durchgeführt, die weitere Aufschlüsse über die Wirkungen von Betarezeptorenblockern auf kardiale und respiratorische Veränderungen bei experimenteller Hypoxie geben sollten.
Während der 50-minütigen Versuchsdauer, wovon die Probanden 20 Minuten lang ein Gasgemisch von 11 % O_2 und 89 % N_2 atmeten, wurden in 5 - Minuten - Abständen folgende Parameter gemessen: Systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Atemminutenvolumen und die Höhe der T-Welle im EKG.
pO_2, pCO_2, pH und base excess wurden kurz vor Beginn der Hypoxie und kurz vor ihrem Ende bestimmt.

Die Untersuchungen wurden bei jedem Probanden sowohl unter Placebo als auch nach Gabe von einer Tablette Betadrenol 100^R (100 mg) durchgeführt und die Ergebnisse beider Reihen miteinander verglichen sowie anhand der Literatur diskutiert.

Der systolische und der diastolische Blutdruck sowie das Atemminutenvolumen stiegen in beiden Reihen während der Hypoxie an. Unter Bupranolol wurde der Anstieg gemindert.

Die T-Welle im EKG wurde während der Hypoxie deutlich flacher. Dieser Abfall war nach Bupranolol geringer als nach Placebo.

Die Begründung dafür dürfte in einem gesteigerten Sympathikotonus mit vermehrter Adrenalinausschüttung liegen, die durch Betarezeptorenblockade mit Bupranolol gehemmt werden.

Der gesteigerte Sympathikotonus kann am ehesten durch eine Erregung der Chemorezeptoren und durch den psychischen Streß erklärt werden.

Die Pulsfrequenz stieg während der Hypoxie signifikant an. Der Anstieg war unter Bupranolol nicht geringer als unter Placebo.

Der pO_2 und der pCO_2 fielen in beiden Reihen ab, der pH und der Basenüberschuß stiegen an. Diese Parameter dienten uns als Kontrolle der Hypoxie und zur Abschätzung einer reaktiven (alveolären) Hyperventilation.

Experimentelle Hypoxie ruft also verschiedene kardiale und respiratorische Veränderungen hervor, die durch Betadrenol teilweise beeinflußt werden können.

VII. ABBILDUNGEN

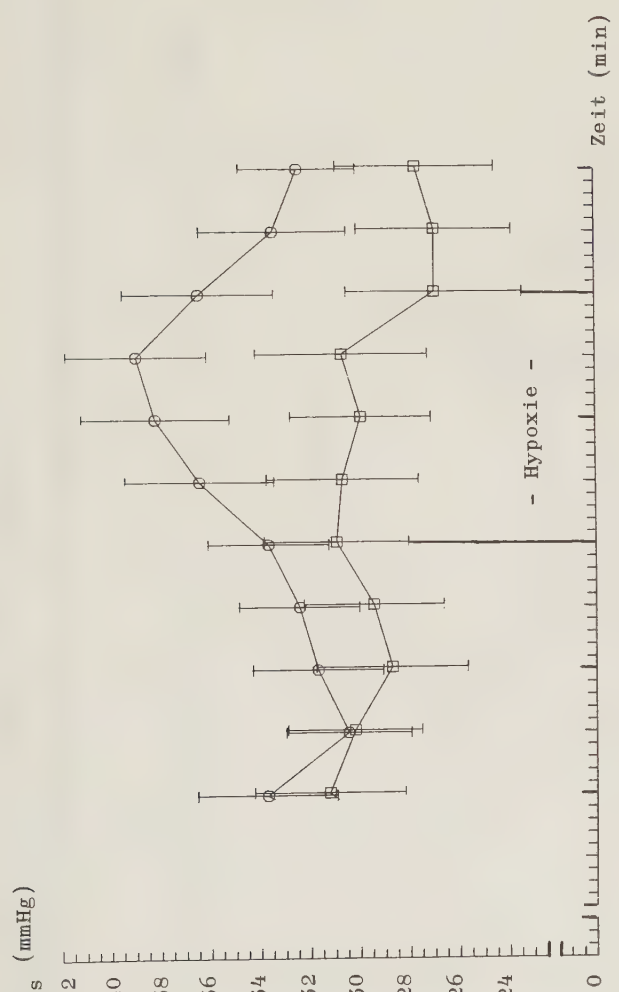


Abb. 1: Das Verhalten des systolischen Blutdrucks (mmHg) während Luft- und Hypoxieatmung bei 20 Probanden.
o-o-o = Mittelwerte ± s unter Gabe von Placebo
□-□-□ = Mittelwerte ± s unter Gabe von Verum

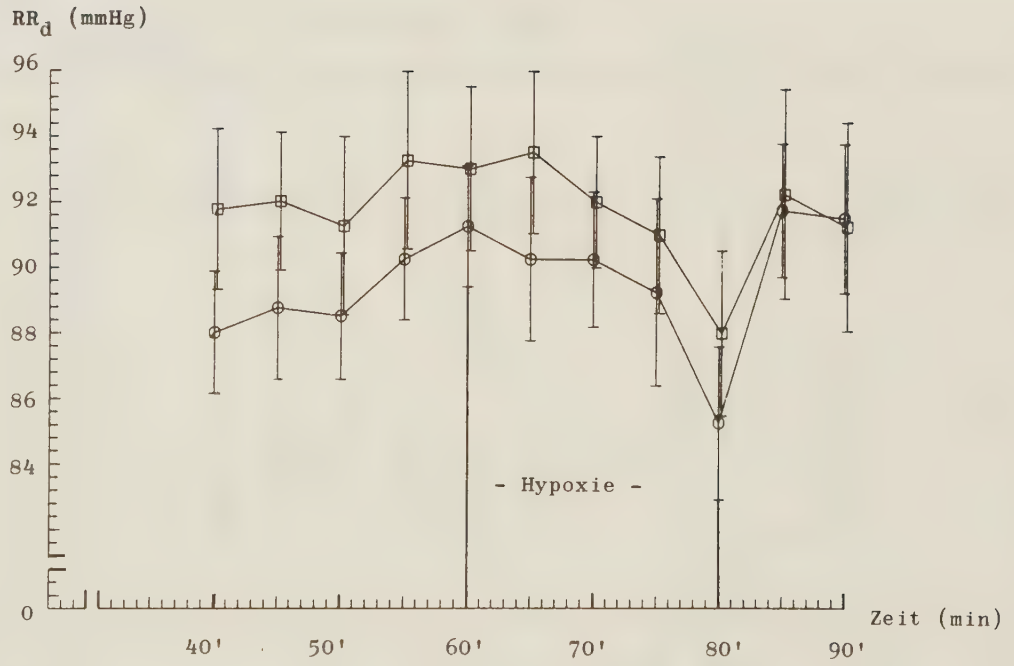


Abb. 2: Das Verhalten des diastolischen Blutdrucks (mmHg) während Luft- und Hypoxieatmung bei 20 Probanden.
o-o-o = Mittelwerte ± s unter Gabe von Placebo
□-□-□ = Mittelwerte ± s unter Gabe von Verum

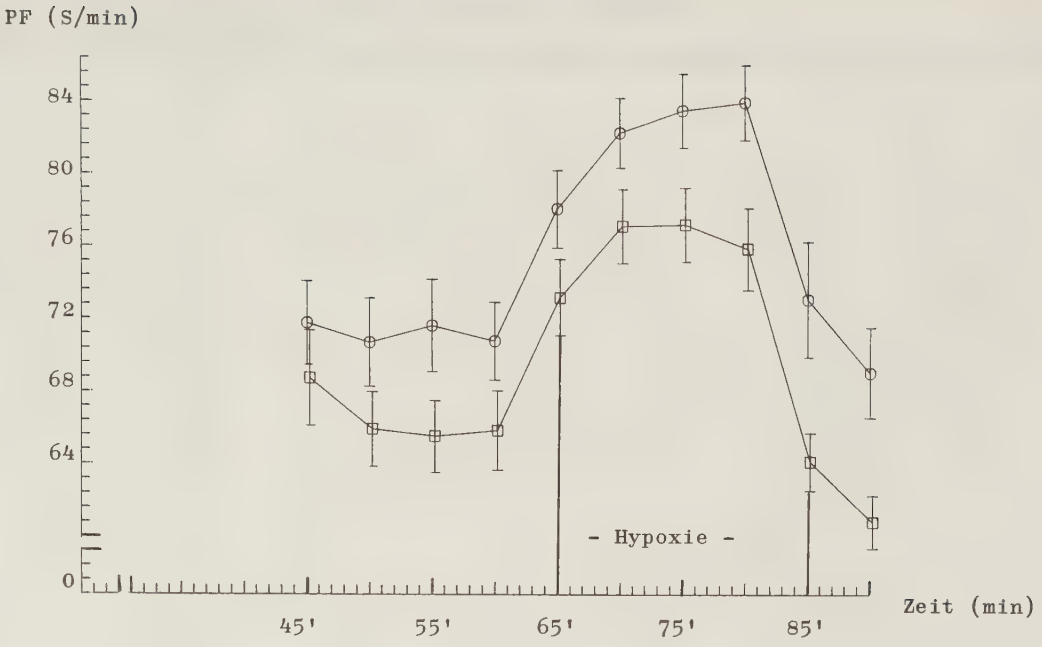


Abb. 3: Das Verhalten der Pulsfrequenz (S/min) während Luft- und Hypoxieatmung bei 20 Probanden.
o-o-o = Mittelwerte ± s unter Gabe von Placebo
□-□-□ = Mittelwerte ± s unter Gabe von Verum

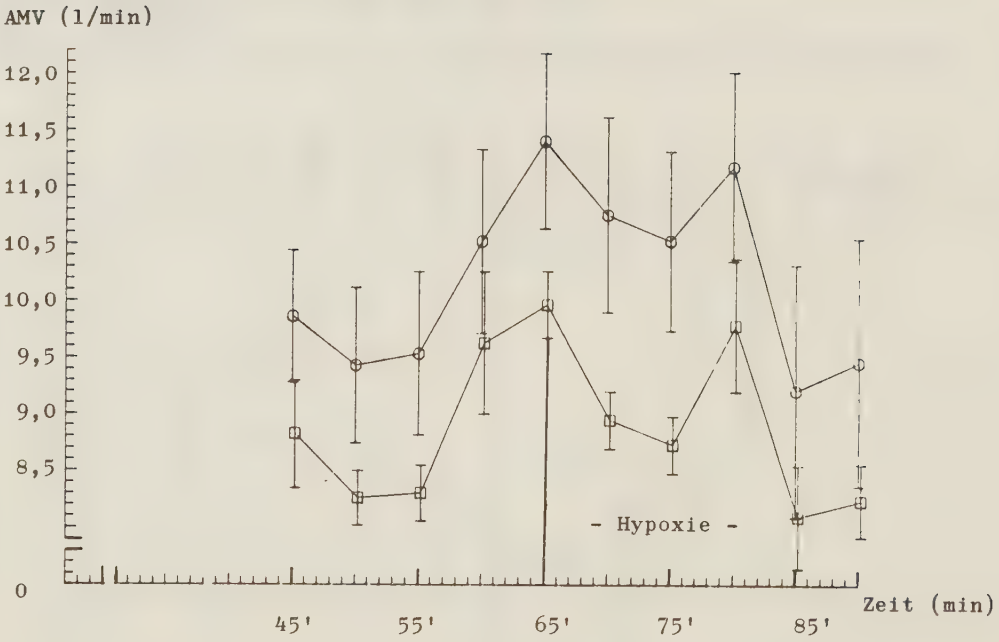


Abb. 4: Das Verhalten des Atemminutenvolumens (1/min) während Luft- und Hypoxieatmung bei 20 Probanden.
o-o-o = Mittelwerte ± s unter Gabe von Placebo
□-□-□ = Mittelwerte ± s unter Gabe von Verum

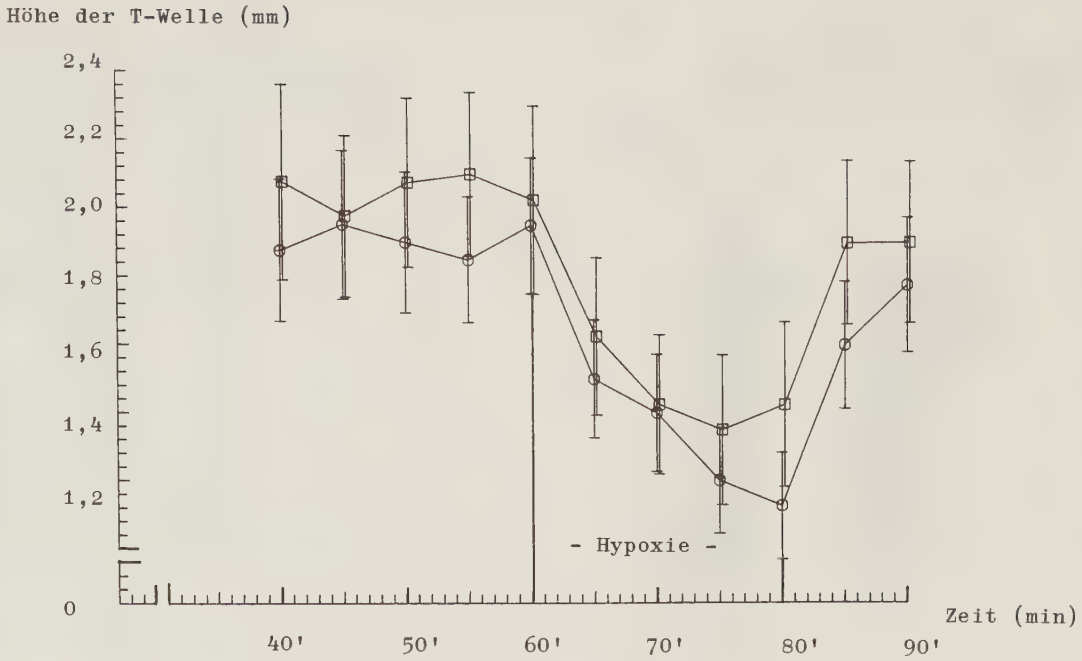


Abb. 5: Das Verhalten der Höhe der T-Welle (mm) im EKG während Luft- und Hypoxieatmung bei 20 Probanden.
o-o-o = Mittelwerte ± s unter Gabe von Placebo
□-□-□ = Mittelwerte ± s unter Gabe von Verum

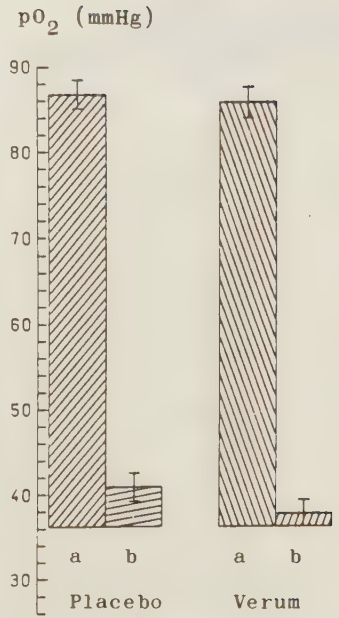


Abb. 6: Das Verhalten des Sauerstoffpartialdrucks (pO_2) vor (a) und nach (b) 20 Minuten Hypoxie unter Placebo und unter Verum

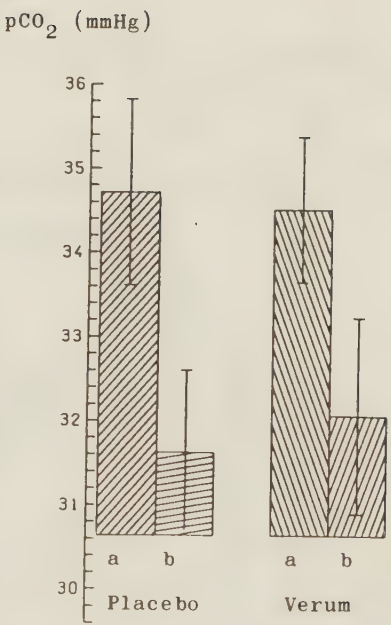


Abb. 7: Das Verhalten des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO_2) vor (a) und nach (b) 20 Minuten Hypoxie unter Placebo und unter Verum

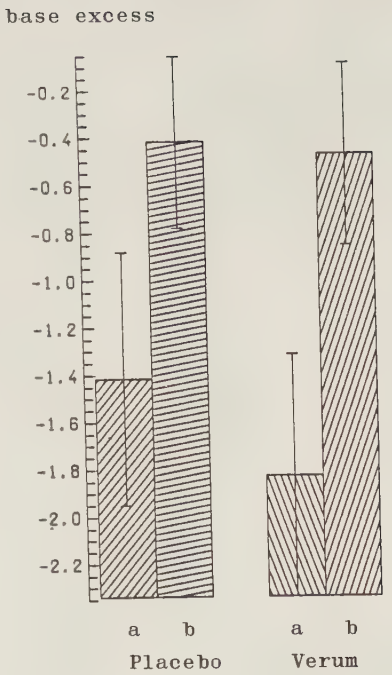


Abb. 8: Das Verhalten des base excess vor (a) und nach (b) 20 Minuten Hypoxie unter Placebo und unter Verum

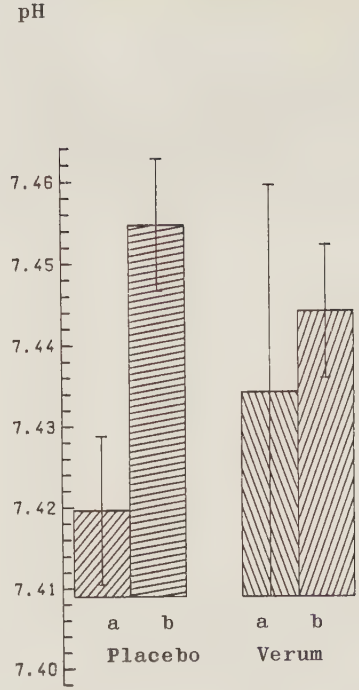


Abb. 9: Das Verhalten des pH vor (a) und nach (b) 20 Minuten Hypoxie unter Placebo und unter Verum

zeitl. Verlauf		Placebo $\bar{x}$ (mmHg)	s	Verum $\bar{x}$ (mmHg)	s	Signifikanz
Voruntersuchung		124,3	10,7	124,3	10,7	
40'	Luft	133,8	12,6	131,3	13,6	
45'	Luft	130,5	11,2	130,3	12,1	
50'	Luft	131,8	11,7	128,8	13,7	
55'	Luft	132,5	10,8	129,5	12,7	
60'	Luft	133,8	10,9	131,0	13,0	
65'	Hypoxie	136,5	13,4	130,8	13,7	+
70'	Hypoxie	138,3**	13,3	130,0	12,7	++
75'	Hypoxie	139,0**	12,6	130,8	15,5	++
80'	Hypoxie	136,5	13,6	127,0*	15,9	+++
85'	Luft	133,5	13,2	127,0*	14,0	+
90'	Luft	132,5	10,5	127,8*	14,3	

Tabelle 2: Das Verhalten des systolischen Blutdrucks unter Atmung von Raumluft oder eines hypoxischen Gemisches bei 20 Probanden unter Placebo und unter Verum.
* = Signifikanz des Unterschieds zum 1. Wert der Meßreihe
+ = Signifikanz des Unterschieds zwischen Placebo- und Verumwert zum gleichen Zeitpunkt
$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel aller Blutdruckwerte zum jeweiligen Zeitpunkt
s = empirische Streuung
* /+ = $p < 0,05$
** /++ = $p < 0,01$
***/+++ = $p < 0,005$

zeitl. Verlauf		Placebo $\bar{x}$ (mmHg)	Placebo s	Verum $\bar{x}$ (mmHg)	Verum s	Signifikanz
Voruntersuchung		82,8	7,7	82,8	7,7	
40'	Luft	88,0	8,3	91,8	10,9	
45'	Luft	88,8	9,7	92,0	9,4	
50'	Luft	88,5	8,6	91,3	12,1	
55'	Luft	90,3	8,3	93,3	12,1	
60'	Luft	91,3	8,3	93,0	11,2	
65'	Hypoxie	90,3	11,2	93,5	11,0	
70'	Hypoxie	90,3	9,2	92,0	8,9	
75'	Hypoxie	89,3	12,8	91,0	10,7	
80'	Hypoxie	85,3**	10,4	88,0**	11,3	
85'	Luft	91,8	9,1	92,3	14,3	
90'	Luft	91,5	10,1	91,3	14,2	

Tabelle 3: Das Verhalten des diastolischen Blutdrucks unter Atmung von Raumluft oder eines hypoxischen Gemisches bei 20 Probanden unter Placebo und unter Verum.
* = Signifikanz des Unterschieds zum 1. Wert der Meßreihe
+ = Signifikanz des Unterschieds zwischen Placebo- und Verumwert zum gleichen Zeitpunkt
$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel aller Blutdruckwerte zum jeweiligen Zeitpunkt
s = empirische Streuung
* /+ = $p < 0,05$
** /++ = $p < 0,01$
***/+++ = $p < 0,005$

zeitl. Verlauf		Placebo $\bar{x}$ (mmHg)	s	Verum $\bar{x}$ (mmHg)	s	Signifikanz
40'	Luft	-	-	-	-	
45'	Luft	71,8	10,3	68,8	11,8	
50'	Luft	70,8	10,9	66,0	9,2	+
55'	Luft	71,7	11,4	65,6	9,0	+
60'	Luft	70,9	9,7	65,9	9,8	
65'	Hypoxie	78,2***	9,6	73,3***	9,5	+
70'	Hypoxie	82,4***	8,6	77,3***	9,1	+
75'	Hypoxie	83,7***	9,1	77,4***	9,1	+
80'	Hypoxie	84,1***	9,3	76,0***	10,1	++
85'	Luft	73,2	14,3	64,2	7,1	+
90'	Luft	69,1	11,1	60,9**	6,6	++

Tabelle 4: Das Verhalten der Pulsfrequenz unter Atmung von Raumluft oder eines hypoxischen Gemisches bei 20 Probanden unter Placebo und unter Verum.
* = Signifikanz des Unterschieds zum 1. Wert der Meßreihe
+ = Signifikanz des Unterschieds zwischen Placebo- und Verumwert zum gleichen Zeitpunkt
$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel aller Werte der Pulsfrequenz zum jeweiligen Zeitpunkt
s = empirische Streuung
* /+ = $p < 0,05$
** /++ = $p < 0,01$
*** /+++ = $p < 0,005$

zeitl. Verlauf		Placebo $\bar{x}$ (mmHg)	Placebo s	Verum $\bar{x}$ (mmHg)	Verum s	Signifikanz
40'	Luft	-	-	-	-	
45'	Luft	9,9	2,6	8,8	2,1	+
50'	Luft	9,4	3,1	8,3	1,1	+
55'	Luft	9,5	3,2	8,3	1,1	
60'	Luft	10,5	3,6	9,6	2,8	
65'	Hypoxie	11,4**	3,4	10,0*	1,3	+
70'	Hypoxie	10,8	3,8	8,9	1,1	++
75'	Hypoxie	10,5	3,5	8,7	1,1	++
80'	Hypoxie	11,2*	3,7	9,8	2,6	+
85'	Luft	9,2*	5,0	8,1**	2,0	
90'	Luft	9,5*	4,9	8,2*	1,4	

Tabelle 5: Das Verhalten des Atemminutenvolumens unter Atmung von Raumluft oder eines hypoxischen Gemisches bei 20 Probanden unter Placebo und unter Verum.
* = Signifikanz des Unterschieds zum 1. Wert der Meßreihe
+ = Signifikanz des Unterschieds zwischen Placebo- und Verumwert zum gleichen Zeitpunkt
$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel aller Werte des Atemminutenvolumens zum jeweiligen Zeitpunkt
s = empirische Streuung
* /+ = $p < 0,05$
** /++ = $p < 0,01$
***/+++ = $p < 0,005$

zeitl. Verlauf		Placebo $\bar{x}$ (mmHg)	s	Verum $\bar{x}$ (mmHg)	s	Signifikanz
40'	Luft	1,9	0,9	2,1	1,3	
45'	Luft	2,0	1,0	2,0	1,1	
50'	Luft	1,9	0,9	2,1	1,1	
55'	Luft	1,9	0,8	2,1	1,1	
60'	Luft	2,0	0,9	2,0	1,2	
65'	Hypoxie	1,5***	0,8	1,6**	1,0	
70'	Hypoxie	1,4***	0,8	1,4***	0,9	
75'	Hypoxie	1,2***	0,7	1,4***	1,0	
80'	Hypoxie	1,1***	0,7	1,4***	1,0	
85'	Luft	1,6***	0,8	1,9	1,1	
90'	Luft	1,8	0,9	1,9	1,1	

Tabelle 6: Das Verhalten der Höhe der T-Welle im EKG unter Atmung von Raumluft oder eines hypoxischen Gemisches bei 20 Probanden unter Placebo und unter Verum.
* = Signifikanz des Unterschieds zum 1. Wert der Meßreihe
+ = Signifikanz des Unterschieds zwischen Placebo- und Verumwert zum gleichen Zeitpunkt
$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel aller Höhenwerte zum jeweiligen Zeitpunkt
s = empirische Streuung
* /+ = $p < 0,05$
** /++ = $p < 0,01$
***/+++ = $p < 0,005$

Zeitpunkt		Placebo $\bar{x}$	Placebo s	Verum $\bar{x}$	Verum s
60'	L	86,8	7,6	85,9	8,1
80'	H	40,9***	7,4	37,8***	6,8

Tabelle 7: Das Verhalten des pO_2 unter Atmung von Raumluft (L) und eines hypoxischen Gemisches (H) bei 20 Probanden unter Placebo und unter Verum.
* = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Werten bei Normoxie und bei Hypoxie.
Der Unterschied zwischen Placebo und Verum war zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Zeitpunkt		Placebo $\bar{x}$	Placebo s	Verum $\bar{x}$	Verum s
60'	L	34,7	5,0	34,5	3,8
80'	H	31,6***	4,4	32,1**	5,1

Tabelle 8: Das Verhalten des pCO_2 unter Atmung von Raumluft (L) und eines hypoxischen Gemisches (H) bei 20 Probanden unter Placebo und unter Verum.
* = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Werten bei Normoxie und bei Hypoxie.
Der Unterschied zwischen Placebo und Verum war zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Zeit-punkt		Placebo $\bar{x}$	Placebo s	Verum $\bar{x}$	Verum s
60'	L	-1,4	2,4	-1,8	2,2
80'	H	-0,4**	1,6	-0,5*	1,7

Tabelle 9: Das Verhalten des base excess unter Atmung von Raumluft (L) und eines hypoxischen Gemisches (H) bei 20 Probanden unter Placebo und unter Verum.
* = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Werten bei Normoxie und bei Hypoxie. Der Unterschied zwischen Placebo und Verum war zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Zeit-punkt		Placebo $\bar{x}$	Placebo s	Verum $\bar{x}$	Verum s
60'	L	7,42	0,04	7,434	0,1
80'	H	7,455***	0,03	7,444**	0,03

Tabelle 10: Das Verhalten des pH unter Atmung von Raumluft (L) und eines hypoxischen Gemisches (H) bei 20 Probanden unter Placebo und unter Verum.
* = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Werten bei Normoxie und bei Hypoxie. Der Unterschied zwischen Placebo und Verum war zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Herrn Priv.Doz. Dr. med. W. Chowanetz danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine stete Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. Franke danke ich für die Möglichkeit, in der Medizinischen Poliklinik arbeiten zu dürfen und für die Übernahme des Korreferates.

Frau Wiegand möchte ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit während des experimentellen Teils meiner Arbeit danken und Frau Dr. Haubitz für ihre Beratung in statistischen Fragen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AHLQUIST, R.P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153, 586 (1948)

2. ANGELL JAMES, J.E., DALY M. de B.:
Cardiovascular responses in apnoeic asphyxia: role of arterial chemoreceptors, and the modification of their effects by a pulmonary vagal inflation reflex.
J. Physiol. 201, 87 (1969)

3. BHATTACHARYA, J., CUNNINGHAM, D.J.C., HOWSON, M.G., LEE, M.J.R., SLEIGHT, P.:
The effects of mild hypoxia with constant $paCO_2$ and ventilation on the setting and sensitivity of the baroreceptor-cardiac-depressor reflex in man.
J. Physiol. 234, 112 (1973)

4. BLACK, J.W., STEPHENSON, J.S.:
Pharmacology of a new adrenergic-beta-receptor blocking compound (nethalide).
Lancet 2, 311 (1962)

5. CHIONG, M.A., HATCHER, J.D.:
The sympathoadrenergic system in the cardiovascular responses to hypoxia in the dog.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 50, 674 (1972)

6. COMROE, J.H. jr.:
Physiologie der Atmung.
F.K. Schattauer, Stuttgart, New York 1968

7. DALY M. de B., SCOTT, M.J.:
The cardiovascular responses to stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog.
J. Physiol. 165, 179 (1963)

8. DAVIS, A.L., McCLOSKEY, D.I., POTTER, E.K.:
Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate through the sympathetic nervous system.
J. Physiol. 272, 691 (1977)

9. DIETZ, A., WIESE, K.-H., WALTER, J.:
Therapeutische Möglichkeiten und Grenzen bei der Anwendung von Betablockern.
Klinikarzt 7, 943 (1978)

10. DOWNING, S.E., MITCHELL, J.H., WALLACE, A.G.:
Cardiovascular responses to ischemia, hypoxia and hypercapnia of the central nervous system.
Am. J. Physiol. 204, 881 (1963)

11. DRIPPS, R.D., COMROE, J.H.:
The effect of the inhalation of high and low oxygen concentrations on respiration, puls rate, ballistocardiogram on arterial oxygen saturation (oximeter) of normal individuals.
Am. J. Physiol. 149, 277 (1947)

12. ELIASCH, H., ROSEN, A., SCOTT, H.M.:
Systemic circulatory response to stress of simulated flight and to physical exercise before and after Propranolol bocade.
Br. Heart J. 29, 671 (1967)

13. FERLINZ, R. (Hrsg.):
Praktische Lungenfunktionsprüfung.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978

14. FLOHR, H., KLENSCH, H., FELIX, R., GEISLER, P.:
Plasmakatecholaminkonzentrationen in akuter Hypoxie.
Pflügers Arch. 290, 225 (1966)

15. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
B.I.-Wissenschaftsverlag, 2. Auflage, Mannheim, Wien, Zürich 1977

16. GEISLER, L.S., ROST, H.-D., RUPP, G.:
Sympathikusaktivität während experimentell erzeugter Hypoxämie beim Menschen.
Pneumologie 151, 297 (1975)

17. GIBSON, D.G.:
Pharmacodynamic properties of beta-adrenergic receptor blocking drugs in man.
Drugs 7, 8 (1974)

18. GILLMAN, H.:
Untersuchung und Beurteilung des Herzens. Herzinsuffizienz. In:
Gross, R., Schölmerich, P. (Hrsg.):
Lehrbuch der Inneren Medizin, 5. Auflage, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1977

19. GOLDRING, R.M., TURINO, G.M., COHEN, G., JAMESON, A.G., BASS, B.G., FISHMAN, A.P.:
The catecholamines in the pulmonary arterial pressor response to acute hypoxia.
J. Clin. Invest. 41, 1211 (1962)

20. GROBECKER, H., PLANZ, G., WIETHOLD, G., SIEMROCK, R.:
Spezifische und unspezifische Wirkungen von Beta-sympatholytika am Menschen.
Klin. Wschr. 54, 783 (1976)

21. GROSS, F.:
Klinische Pharmakologie der Beta-Adrenorezeptoren-blocker.
Internist 19, 504 (1978)

22. HANSON, E.L., O'CONNOR, N.E., DRINKER, P.A.:
Hemodynamic response to controlled ventilation during hypoxia in man and animals.
Surg. Forum 22, 207 (1971)

23. HAUBITZ, I.:
MEDASP, Würzburg (1980)

24. HEISTADT, D.D., WHEELER, R.C., MARK, A.L.:
Effects of adrenergig stimulation on ventilation in man.
J. Clin. Invest. 51, 1469 (1972)

25. HEYMANS, J.F., HEYMANS, C.C.R.:
Stimulation et inhibition réflexes des mouvements respiratoires de la tête "isolée" du chien B dont le coeurpoumon "isolé"est perfusé par un chien C.
Soc. Biol. 95, 1118 (1926)

26. JENNET, S.:
Changes in ventilation and heart rate during and after brief moderate hypoxia in resting man.
J. Physiol. 200, 106 (1969)

27. KEIDEL, W.D.:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975

28. KELLER, R., LOHMANN, F.W., SCHÜREN, K.P.:
Catecholamines in chronic respiratory insufficiency.
Respiration 28, 273 (1971)

29. KOEPCHEN, H.P.:
Atmungsregulation. In:
Gauer, O.H., Kramer, K., Jung, R. (Hrsg.):
Physiologie des Menschen, Bd. 6: Atmung
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1975

30. KONTOS, H.A., LOWER, R.R.:
Role of betaadrenergic receptors in the circulatory response to hypoxia.
Am. J. Physiol. 217, 756 (1966)

31. KORNER, P.J., WHITE, S.W.:
Circulatory control in hypoxia by the sympathetic nerves and adrenal medulla.
J. Physiol. 184, 272 (1966)

32. LANDS, A.M., ARNOLD, A., MCAULIFF, J.P., LUDUENA, F.P., BROWN, J.G.:
Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature 214, 597 (1967)

33. LOHMANN, F.W., HÜTTEMANN, U., KELLER, R.:
Sympathikusaktivität beim chronischen Cor pulmonale.
Dtsch. Med. Wschr. 47, 1849 (1971)

34. LOESCHKE, H.H., KATSAROS, B., LERCHE, D.:
Differenzierung der Wirkungen von CO_2-Druck und Wasserstoffionenkonzentration im Blut auf die Atmung beim Menschen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 461 (1960)

35. LYDTIN, H., LOHMÖLLER, G.:
Betarezeptorenblocker.
Aesopusverlag, Lugano, München 1977

36. MAHER, J.T., MANCHANDA, S.C., CYMERMAN, A., WOLFE, D.L., HARTLEY, L.H.:
Cardiovascular responsiveness to betaadrenergic stimulation and blockade in chronic hypoxia.
Am. J. Physiol. 228, 477 (1975)

37. MacDONALD, A.G., McNEILL, R.S.:
A comparison of the effects on airway resistence of a new beta-blocking drug, ICI 50, 172 and propranolol.
Br. J. Anaesth. 40, 508 (1968)

38. MEIER, J., LYDTIN, H., ZÖLLNER, N.:
Über die Wirkung von adrenergen Betarezeptorenblockern auf ventilatorische Funktionen bei obstruktiven Lungenkrankheiten.
Dtsch. med. Wschr. 91, 145 (1966)

39. MORAN, N.C., PERKINS, M.E.:
Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloroanalogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. exp. Ther. 124, 223 (1958)

40. MOSER, L., DELLEN, R.G., LUNDT, P.V.:
Prüfungsangst und Fahrtüchtigkeit. - Die Wirksamkeit von Betadrenol bei Prüfungsangst. In:
Rahn, K.H., Schrey, A. (Hrsg.):
Betablocker. 1. Betablocker-Symposium, Frankfurt 1977.
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1978

41. NIES, A.S., SHAND, D.G.:
Clinical pharmacology of propranolol.
Circulation 5, 6 (1975)

42. OCHS, H.R., BODEM, G.:
Betaadrenerge Blockade.
Med. Welt 30, 565 (1979)

43. PATRICK, J.M., PEARSON, S.B.:
Propranolol and the ventilatory response to CO_2 and hypoxia in man.
J. Physiol. 276, 68 (1978)

44. PATRICK, J.M., TUTTY, J., PEARSON, S.B.:
Propranolol and the ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in normal man.
Clin. Sci. Mol. Med. 55, 491 (1978)

45. PETERSEN, E.S., VEJBI-CHRISTENSEN, H., NIELSEN, T.M.:
Effect of autonomic blockade on the transient changes in cardiac frequency on relief of hypoxia in man.
Clin. Sci. Mol. Med. 47, 521 (1974)

46. PFANZAGL, J.:
Allgemeine Methodenlehre der Statistik II.
(Mittelwert, t-Test, Korrelation, Rangkorrelation, x^2-Test), 2. Auflage
de Gruyter Verlag, Berlin 1966

47. PHILLIPS, C.J., HOWITT, G., ROWLAND, D.J.:
Propranolol as ocular hypotensive agent.
Br. J. Ophthalmol. 51, 222 (1967)

48. PRICHARD, B.N.C., GILLAM, P.M.S.:
Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension.
Br. med. J. 2, 725 (1964)

49. RAUSCHE, A.:
PSYST 200. Ein datenorientiertes Programmsystem zur multivarianten Datenanalyse.
Würzburg 1979

50. RICHARDSON, D.W., KONTOS, H.A., RAPER, A.J., PATTERSON, J.L.:
Modification by betaadrenergic blockade of the circulatory responses to acute hypoxia in man.
J. Clin. Invest. 46, 77 (1967)

51. RIECKER, G.:
Betablocker. Einführung zum Thema.
Internist 19, 501 (1978)

52. SCHMID, R.F., THEWS, G. (Hrsg.):
Einführung in die Physiologie des Menschen.
17. Auflage
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976

53. SILL, V., SIEMENSEN, H.C., ROTHENBERGER, W., VÖLKEL, N.:
Die Wirkung von Terbutalin auf den Kreislauf, die Katecholamin- und Reninaktivität bei akuter Hypoxie.
Therapiewoche 23, 2069 (1973)

54. SLUTSKY, A.S., REBUCK, A.S.:
Heart rate response to isocapnic hypoxia in conscious man.
Am. J. Physiol. 234, 129 (1978)

55. STEGARU, B., NEUSS, H., SCHAUMANN, H.J.:
Hämodynamik im großen Kreislauf und Stoffwechselparameter bei Koronarerkrankungen.
Med. Klin. 74, 10 (1979)

56. STONE, D.J., KELTZ, H., SARKAR, T.K., SINGZON, J.:
Ventilatory response to alpha-adrenergic stimulation and inhibition.
J. Appl. Physiol. 34, 619 (1973)

57. SYLVESTER, J.T., SCHARF, S.M., GILBERT, R.D., FITZGERALD, R.S., TRAYSTMAN, R.J.:
Hypoxia and CO-hypoxia in dogs: hemodynamica, carotid reflexes and catecholamines.
Am. J. Physiol. 236, 22 (1979)

58. TURNER, P.:
Die zentralen Wirkungen der Betablocker - klinische und experimentelle Untersuchungen beim Menschen. In:
Kielholz, P. (Hrsg.):
Betablocker und Zentralnervensystem.
Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien 1978

59. VAN DER WAERDEN, B.L.:
Mathematische Statistik.
(Test auf Normalverteilung), Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957

60. VOGEL, J.H.K., BLOUNT, G. jr.:
Modification of cardiovascular responses by propranolol.
Br. Heart J. 29, 310 (1967)

61. WEBER, E.:
Grundriß der biologischen Statistik
(u-Test, Wilcoxon-Test), 4. Auflage,
Fischer Verlag, Jena 1961

62. WELLHÖNER, H.H.:
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976

63. WENDKOS, M.H.:
The influence of autonomic imbalence of the human electrocardiogram.
Am. Heart J. 28, 549 (1944)

64. WHITE, P., COOHEN, M.E., CHAPMAN, W.P.:
The electrocardiogram in neurocirculatory asthenia anxiety neurosis and effort syndrome.
Am. Heart J. 34, 390 (1947)

L E B E N S L A U F

Am 1. April 1956 wurde ich, Petra ter Meer, als Tochter von Dr. Rolf ter Meer und Helmtrud ter Meer, geb. Döller, in Bad Tölz geboren.

Ich besuchte 4 Jahre die Grundschule in Bad Tölz und wechselte 1966 auf das Gymnasium über.

Nach bestandenem Abitur am 21.6.1975 begann ich im November 1975 an der Universität Düsseldorf das Studium der Medizin. Von dort wechselte ich nach dem Physikum am 31.8.1977 auf die Universität Würzburg.

Dort legte ich am 22.4.1982 die ärztliche Prüfung ab.

Petra ter Meer

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80